

Szakmai záróbeszámoló (OTKA T046366)

A pályázat címe: Új, funkcionális peptidszármazékok előállítása és oldategyensúlyi vizsgálata

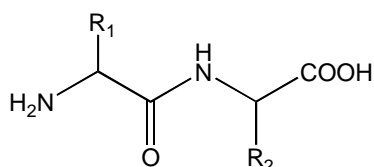
Témavezető: Dr. Buglyó Péter egyetemi docens

A pályázat futamideje: 2004. január 1. – 2007. december 31.

1. Bevezetés

Az oligopeptideket és fémionokat tartalmazó rendszerek többek között metalloenzimek egyszerű szerkezeti modelljei lehetnek, vizsgálatuk pedig értékes információkat szolgáltat az enzim aktív centrumában található fémion és a közvetlen környezetében elhelyezkedő donoratomok közötti kölcsönhatásról.

Valamely egyszerű oligopeptid terminális amino- és/vagy karboxilátcsoportjával képes egy fémionhoz koordinálódni. Ezek a funkciós csoportok még a dipeptidekben is (1. ábra) egymáshoz képest olyan távolságra találhatók, hogy ugyanazon fémionhoz csak akkor tudnak kötődni, ha a peptidcsoport is részt vesz a koordinációban. A peptidcsoport viszont csak a peptidamid deprotonálódását követően képes stabilis koordinatív kötés kialakítására. Az előbbiekhöz képest változhat a kölcsönhatás erőssége, a fémionok preferencia sorrendje, ha a peptid oldalláncában további, koordinációra képes donoratomok találhatók, vagy átalakításra kerülnek a terminális csoportok, pl. a karboxilcsoport hidroxámsavvá történő ceréjével. Az így kapott peptidhidroxámsavak fémionmegkötő képessége a peptidekéhez képest, különösképpen a hard sajátságú fémionok irányában nő meg igen jelentősen.



1. ábra

A vas(III)ion és a hidroxámsavak közötti kölcsönhatás fontos szerepet játszik számos alacsonyabb rendű élőlény vas-anyagcseréjében; ilyen típusú ligandumok alkotják az ún. sziderofórok egyik családját [1]. A hidroxámsavak mint enziminhibitorok ugyancsak jól ismertek [2]. Ez a hatásuk szintén a nagy stabilitású fémion-ligandum komplex képződésén alapszik, amely során az enzim aktív centrumában található fémion blokkolása történik. Egy enzim és az azt inhibeáló hidroxámsav kölcsönhatása azonban nem csak a komplexképződésre korlátozódik, hanem a fehérje és az inhibitor közötti egyéb, másodlagos kölcsönhatások is nagyon fontosak. Ílymódon a hidroxámsavcsoporthoz kapcsolt peptidlánc változtatása révén várható a metalloenzim-inhibitor kölcsönhatás szelektívebbé válása.

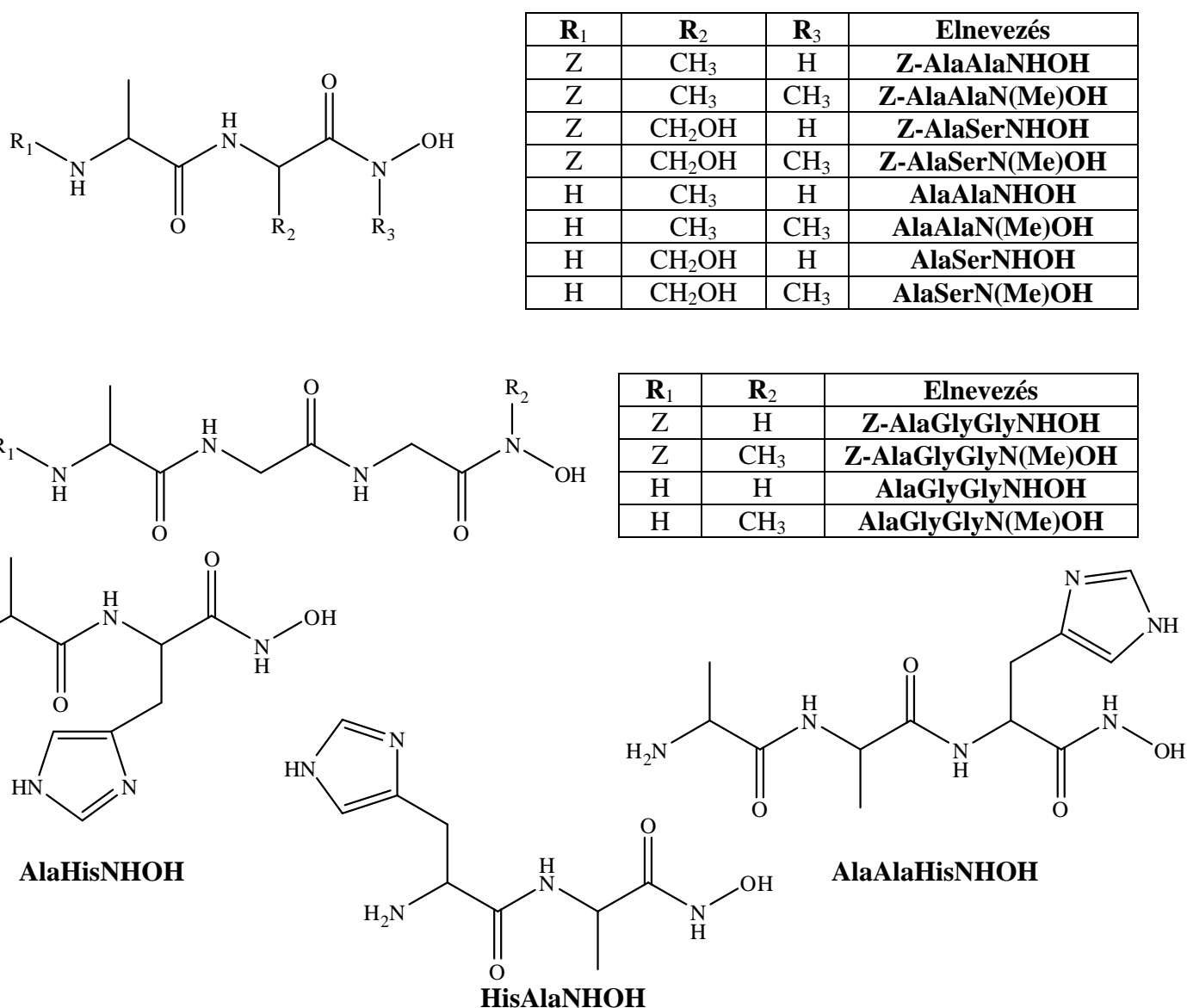
Mindezek indokolták olyan új peptidszármazékok előállítását, amelyekben a terminális karboxilcsoport helyett hidroxámcsoport található. Célkitűzésünk volt az is, hogy részletesen megvizsgáljuk azt, hogy a peptidhidroxámsavak különböző molekuláris szerkezetének változtatása a fémiontól és a pH-tól függően hogyan befolyásolja a fémionmegkötő tulajdonságaikat.

2. Eredmények és értelmezésük

2.1. Az új ligandumok előállítása

A Debreceni Egyetem Bioszervetlen Kémiai Kutatócsoportjában hosszú ideje eredményesen folyó oldategyensúlyi kutatómunka az utóbbi években szintetikus háttérrel egészült ki a jelen pályázat témavezetőjének a tevékenysége révén. Laboratóriumunkban a pályázat kezdetére lényegében megteremtettük a ligandumok előállításához szükséges, víz- és oxigénmentes reakciókörülményeket biztosító infrastuktúrát (vákuum-line, száraz oldószerek előállítására és tárolására alkalmas készülékek, Schlenk edényzet). A kutatás munkatervének megfelelően megvizsgáltuk egyszerű peptid-hidroxámsavak előállításának különböző lehetőségeit és

optimalizáltuk azokat. A modellül választott GlyGly egység helyett – annak nem megfelelő oldékonysága miatt – AlaAla és AlaSer dipeptideket tartalmazó ligandumokat szintetizáltunk. Az találtuk, hogy oldószerül száraz metanolt használva, az N-terminuson védett dipeptid metilészter és hidroxilamin közötti reakcióban jó hozamban képződik a hidroxámsav. A nyers termék metanol-víz elegyből való átkristályosítása tiszta peptidhidroxámsavat eredményezett. A primer Z-védett (Z = benziloxikarbonil) dipeptidhidroxámsavaktól eltérően azok szekunder (N-metil) származékait extrakció után sikerült tisztán izolálni a reakcióelegyekből. Az AlaGlyGly primer és szekunder hidroxámsav származékát pedig Z-AlaGlyGly-ből kiindulva, a köztiterméként előállított Z-AlaGlyGly-OSucc és a megfelelő szabad hidroxilamin reakciójával nyertük. A Z védőcsoport eltávolítása valamennyi esetben a Pd/C jelenlétében végzett hidrogénezéssel történt metanolos HCl jelenlétében. Az oldalláncban erősen koordinálódni képes donorcsoportot tartalmazó di- és tripeptidek primer hidroxámsavszármazékai közül az AlaHisNHOH, HisAlaNHOH és AlaAlaHisNHOH ligandumok szilárd fázisú peptidszintézissel, Wang gyártmányú hidroxilamin gyanta felhasználásával, majd a nyers termékek preparatív HPLC módszerrel való tisztításával kerültek előállításra nemzetközi együttműködés keretében. A ligandumok tisztaságát TLC, ¹H-NMR, ESI-MS és pH-potenciometrás módszerekkel ellenőriztük. A pályázat keretében összesen 15 új peptidhidroxámsav előállítása és oldategyensúlyi vizsgálata történt meg (2. ábra).



2. ábra

2.2. Az előállított ligandumok fémkomplexei: oldategyensúlyi vizsgálatok

2.2.1. Kísérleti módszerek

Az oldategyensúlyi vizsgálatainkhoz döntően pH-potenciometriát alkalmaztunk. A titrálási görbék lehetőséget teremtettek a ligandumok protonálódási állandóinak számítására és a belőlük készített törzsoldatok pontos koncentrációjának a meghatározására, illetve a fémiont is tartalmazó rendszerekben a képződő asszociátumok stabilitási szorzat értékeinek a számítására. Munkánk során a ligandumok Fe(III), Cu(II), Ni(II), Zn(II), Al(III) és Mo(VI) komplexeit tanulmányoztuk valamint részletes megvizsgáltuk a VO(IV)ion és hidroxámsavak közötti redoxireakciót is. Az oldatbeli komplexek legvalószínűbb szerkezetének a meghatározására – az adott fémiontól függően – UV-látható spektrofotometriát, ESR-t, CD-t továbbá $^1\text{H-NMR}$ módszereket vontunk be vizsgálatainkba.

2.2.2. Egyszerű dipeptidok primer hidroxámsav származékainak fémkomplexei

Az előállított **H-AlaAlaNH₂OH** és **H-AlaSerNH₂OH** fémionmegkötő tulajdonságait Fe^{3+} , Al^{3+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} és Zn^{2+} -ionokkal tanulmányoztuk. Meghatároztuk a képződő komplexek stabilitási szorzat értékeit és javaslatot tettünk legvalószínűbb oldatszerkezetükre. A terminális aminosóport fémionmegkötésben játszott szerepének a tisztázására a megfelelő Z-védett intermedier ligandumokat (**Z-AlaAlaNH₂OH** és **Z-AlaSerNH₂OH**) is bevontuk a vizsgálatainkba. Oldategyensúlyi eredményeink az alábbiakban foglalhatók össze:

Meghatároztuk a fenti négy ligandum protonálódási állandóit. A védőcsoportot nem tartalmazó peptidhidroxámsavak átfedő protonálódási folyamatai miatt ezen rendszerekben a mikroállandókat is kiszámítottuk a megfelelő protonok kémiai eltolódás értékeinek pD függése alapján.

A **vas(III)** rendszerekben valamennyi ligandum hidroxamát oxigéneken keresztül koordinációját azonosítottuk már pH = 2.0 alatt. Az így kialakuló MAH illetve MA összetételű (Z-ligandumok) komplexek stabilitási szorzat értékeit ezért spektrofotometriás mérésekből határoztuk meg és felhasználtuk a pH-potenciometriás adatok értékeléséhez. Ligandumfelesleg esetén a pH növelésével 1:2 és 1:3 összetételű komplexek képződését majd a fémion hidrolízisét mutattuk ki. A nem védett és a Z-peptidhidroxámsav rendszerekben számolt állandók összevetése azt mutatta, hogy utóbbiak kissé jobb ligandumai a fémionnak. Ezt a Z-ligandumokkal képzett komplexek kompaktabb szerkezetével és a láncvégi $-\text{NH}_3^+$ csoport(ok) hiányával értelmeztük. Az AlaSer egységet tartalmazó ligandumokkal az alkoholos OH-csoport szerepe nem volt kimutatható.

Az **alumínium(III)ion** esetén 1:1 és 1:2 törzskomplexek illetve vegyes hidroxokomplexek feltételezésével voltak illeszthetők a H-AlaAlaNH₂OH és H-AlaSerNH₂OH rendszerekbeli titrálási görbék, míg MA és vegyes hidroxokomplexek képződését detektáltuk a Z-ligandumokkal. A pH további emelésekor, a fémion erős hidrolízise miatt csapadékképződés következett be.

A **cink(II)** rendszerekben a H- és Z-ligandumok eltérő viselkedése mutatta a H-AlaAlaNH₂OH és H-AlaSerNH₂OH ambidentát tulajdonságát. Amíg a csak (O,O) koordinációra képes Z-hidroxámsavakkal csak 1:1 összetételű részecskék képződtek és csapadékkiválás történt, addig a szabad aminosóportot is tartalmazó H-ligandumok a fémiont nagyobb pH-ig voltak képesek oldatban tartani. $^1\text{H-NMR}$ méréseink azt igazolták, hogy a H-AlaAlaNH₂OH és H-AlaSerNH₂OH rendszerekben (O,O) és (NH₂, O) koordinációjú kötési izomerek is jelen vannak. Két ekvivalens fémiont azonban ezek a ligandumok sem voltak képesek megkötni.

Réz(II)ionnal a Z-ligandum rendszerekben nem lehetett stabilitási állandókat meghatározni, mert már pH = 3.0 felett csapadékkiválás történt, a megfelelő a kis oldékonyságú, semleges CuA₂ részecskék képződtek. A H-AlaAlaNH₂OH és H-AlaSerNH₂OH ligandumok erős kölcsönhatásra voltak képesek a fémionnal. A spektrális (UV-VIS, ESR) eredmények azt mutatták, hogy savas pH-n (O,O) kötőmódú komplexek vannak jelen, majd a pH növelésével a ligandumok (NH₂, N_{amid}, N_{hidr}, H₂O) koordinációjú komplexeket képeznek. Fémion feleslegnél hárommagvú részecskék

jelentős képződése is kimutatható volt. Ezen $\text{Cu}_3\text{A}_2\text{H}_x$ ($x = 4-6$) összetételű komplexekben egy harmadik rézion köt össze két nitrogénen keresztüli kordinációjú egységet azok szabad hidroxamát oxigénjeihez kapcsolódva.

A **Ni(II)ion** is csak gyenge kölcsönhatásra volt képes a Z-ligandumokkal: a nem preferált (O,O) kötésmódú MA komplex képződését csapadékkiválás követte a pH emelésével. Ezzel szemben a H-AlaAlaNH₂OH és H-AlaSerNH₂OH rendszerekben, ahol pH ~ 5-nél indult a komplexképződés, különböző protonáltsági fokú 1:1 sztöchiometriájú részecskék voltak detektálhatók. A spektrális sajátságok a komplexek planáris szerkezetét, a ligandumok N-eken keresztüli koordinációját támasztották alá.

2.2.3. Dipeptidek szekunder hidroxámsav származékainak és egyszerű tripeptidek hidroxámsav származékainak fémionmegkötése

A modellül választott egyszerű, primer dipeptidhidroxámsavak (H-AlaAla-NHOH és H-AlaSerNH₂OH) előállítására és fémion-megkötésük tanulmányozása után, a kutatás következő részében azt vizsgáltuk, hogy a hidroxámsavcsoport N-jén elhelyezett alkil szubsztituens hogyan befolyásolja ezen új ligandumok fémionokkal való kölcsönhatását. Mivel Cu(II) és Ni(II) esetén a terminális amino- és a deprotonált peptidcsoport aktív részvételét is kimutattuk a fémion-megkötésben, így kézenfekvő volt két peptidcsoportot tartalmazó tripeptidhidroxámsavak előállítása és vizsgálata is.

A **H-AlaAlaN(Me)OH**, **H-AlaSerN(Me)OH**, **H-AlaGlyGlyNH₂OH** és **H-AlaGlyGlyN(Me)OH** fémionmegkötését Fe(III), Al(III), Cu(II), Ni(II) és Zn(II) ionokkal tanulmányoztuk. A terminális aminocsoportok szerepének a tisztázására a megfelelő Z-védett intermediereket (**Z-AlaAlaN(Me)OH**, **Z-AlaSerN(Me)OH**, **Z-AlaGlyGly-NHOH** és **Z-AlaGlyGlyN(Me)OH**) is bevontuk a vizsgálatokba.

Megállapítottuk, hogy a **vas(III)** már pH = 2,0 alatt számottevő kölcsönhatást mutat valamennyi új ligandummal, azok hidroxamát oxigénjeihez kötődve. A kialakuló MA illetve MAH összetételű komplexek stabilitási szorzat értékeit ezért független spektrofotometriás mérések alapján határoztuk meg és használtuk fel a pH-metriás adatok kiértékeléséhez. Ligandumfelesleg esetén a pH növelésével 1:2 és 1:3 összetételű komplexek képződését majd valamennyi esetben a fémion hidrolízisét mutattuk ki.

Alumínium(III)ionnal a pH 2,0 – 4,0 tartományban 1:1 és 1:2 arányú komplexek illetve vegyes hidroxokomplexek voltak kimutathatók valamennyi rendszerben, hasonlóan a korábban vizsgált primer dipeptidhidroxámsavakhoz. A Z-ligandumokkal MA és vegyes hidroxokomplexek képződését detektáltuk. A pH további emelésekor, a fémion erős hidrolízise miatt csapadékképződés következett be.

A **cink(II)-t** tartalmazó mintákban – hasonlóan a korábban tanulmányozott primer dipeptidhidroxámsav rendszerekhez – azt találtuk, hogy a megfelelő H- és Z-ligandumok eltérően viselkedtek, utalva a H-AlaAlaN(Me)OH, H-AlaSerN(Me)OH valamint a tripeptid ligandumok ambidentát tulajdonságára. Amíg a csak (O,O) koordinációra képes Z-hidroxámsavakkal csupán 1:1 összetételű részecskék voltak kimutathatók és csapadékkiválás történt, addig a szabad aminocsoportot is tartalmazó H-ligandumok a fémiont nagyobb pH-ig voltak képesek oldatban tartani. Ugyanakkor az amidcsoport(ok) deprotonálódása és koordinálódása ezekben a rendszerekben sem volt detektálható.

Réz(II)ionnal a Z-ligandum rendszerekben a mérhető pH-tartomány (kb. pH = 6,0-ig) – egyezésben a spektrális információkkal – (O,O) kötésmódú MA és MA₂ komplexek képződésével volt leírható. Ugyanakkor a Z-AlaGlyGlyNH₂OH esetén nem lehetett stabilitási állandókat meghatározni, mert már pH = 3,6 felett csapadékkiválás történt; feltehetően a kis oldékonyságú, semleges CuA₂ képződik. A H-AlaAlaN(Me)OH és H-AlaSerN(Me)OH ligandumok erős kölcsönhatásra voltak képesek a fémionnal. A spektrális (UV-VIS, ESR) eredmények azt mutatták, hogy savas pH-n (O,O) kötésmódú 1:1 és 1:2 részecskék vannak jelen, majd a pH növelésével a ligandumok (NH₂, N_{amid}, O_{hidr}, H₂O) koordinációjú komplexeket képeznek. Erősen lúgos pH-n

vegyes hidroxokomplex képződik. Ellentétben a primer dipeptidhidroxámsav ligandumokkal, itt többmagvú részecskék jelenléte nem volt kimutatható. Ligandumfelesleg esetén különböző protonáltsági fokú 1:2 komplexek alárendelt képződése is detektálható volt, amelyek közül a CuA_2H -ban – a spektrális információk alapján – a második ligandum (NH_2 , CO) kötésmóddal axiális-ekvatoriálisan koordinálódik. Mindkét nem védett tripeptidhidroxámsav erős Cu^{2+} -megkötésre képes. Ezekben a rendszerekben is (O,O) kötésmódú 1:1 és 1:2 részecskék detektálhatók a savas pH tartományban, majd (NH_2 , N_{amid} , N_{amid} , N_{hidr}) (H-AlaGlyGlyNHOH) illetve (NH_2 , N_{amid} , N_{amid} , O_{hidr}) (H-AlaGlyGlyN(Me)OH) koordinációjú komplexek képződnek. Az ESR eredmények alátámasztják kismennyiségű, ESR inaktív többmagvú részecskék jelenlétét is mindkét ligandum esetén.

A **Ni(II)ion** esetén megállapítottuk, hogy a dipeptidhidroxámsavak esetén akár a terminális aminocsoport (Z-ligandumok) akár a hidroxamát N (szekunder ligandumok) blokkolása kis stabilitású (O,O) kötésmódú 1:1 és 1:2 komplexek képződését eredményezte. Ugyanakkor a nem védett tripeptidhidroxámsavakkal nagy stabilitású, planáris, a Cu(II)-rendszerbelivel megegyező szerkezetű komplexek képződését detektáltuk.

2.2.4. Hidroxámsavcsoport és VO(IV) közötti redoxireakció tanulmányozása

Ismert, hogy egyes fémionok (pl. Fe(II), VO(IV), U(IV)) és hidroxámsavak között redoxireakció játszódik le, amely során a ligandum amiddá redukálódik a fémion pedig oxidálódva stabilis komplexet képez a hidroxámsav feleslegével. Modellül az aceto- és benzohidroxámsavat választva, részletesen megvizsgáltuk a fenti reakció sztöchiometriáját. Megállapítottuk, hogy pH = 4,5 – 5,0 felett, mintegy 10-30 óra alatt, anaerob körülmények között a következő folyamat megy végbe: $2\text{VO}(\text{RCONHO})_2 + \text{RCONHOH} + \text{H}_2\text{O} = 2[\text{VO}_2(\text{RCONHO})_2]^- + 2\text{H}^+ + \text{RCONH}_2$.

2.2.5. Egyszerű di- és tripeptidek hidroxámsav származékainak Mo(VI)-megkötése

A kutatómunka tervének megfelelően a korábban előállított egyszerű di- és tripeptidek hidroxámsav származékainak a biológiai szempontból jelentős Mo(VI)-ionnal való kölcsönhatását tanulmányoztuk pH-potenciometriás és spektrális (UV-látható, ^1H -NMR, ^{17}O -NMR) módszerekkel. Céljunk annak megállapítása volt, hogy a potenciálisan enziminhibítor hidroxámsav-származékok peptidvázának terminális amino- és peptidcsoportjai részt vesznek-e a fémion megkötésében. Így vizsgálatainkba olyan modellvegyületeket is bevontunk, amelyekben az aminocsoport védett (Z ligandumok). A primer és szekunder hidroxámsavak fémionmegkötésének az összehasonlításával pedig azt tanulmányoztuk, hogy lehetőség van-e a hidroxámsavcsoport nitrogénjén lévő proton disszociációjával kialakuló hidroximáto típusú kötésmód kialakulására a Mo(VI)-tal való kölcsönhatás során.

A szekunder ligandumok esetén azt találtuk, hogy mind a pH-potenciometriás, mind a spektrális módszerek két részecske jelenlétét támasztják alá a savas pH tartományban. Az $[\text{MoO}_2(\text{HL})_2]^{2+}$ -ben (Z ligandumok esetén: $[\text{MoO}_2\text{L}_2]$) a fémionhoz két oxocsoport mellett két ligandum kötődik öttagú, hidroxamát típusú [O,O] koordinációval. A pH emelésével $[\text{MoO}_3(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})]$ (Z ligandum esetén: $[\text{MoO}_3\text{L}(\text{H}_2\text{O})]^-$) detektálható, amelyben egy [O,O] kelát található, három oxocsoport mellett. A fémion hatodik koordinációs helyét egy vízmolekula foglalja el. Semleges pH-n ez a komplex elbomlik és csak szabad ligandum valamint MoO_4^{2-} -ion detektálható a rendszerekben.

A primer Z-védett és nem védett ligandumokkal a pH-potenciometria alapján a szekunder hidroxámsavakéhoz hasonló összetételű komplexek detektálhatók a savas-semleges pH-tartományban. ^{17}O -NMR eredményeink azonban azt igazolták, hogy három MoO_2 magvú és két MoO_3 magvú részecske van egymással egyensúlyban a rendszerekben, és a ligandumok pH = 10,5-ig képesek a fémiont komplexbe kötve tartani. A fenti ellentmondást – összhangban a megelőző primer monohidroxámsavakra kapott eredményekkel – úgy értelmeztük, hogy a pH-metria nem tud különbséget tenni az azonos pH-effektust okozó $[\text{MoO}_2(\text{HL})(\text{OH})_2]$ (Z ligandum: $[\text{MoO}_2\text{L}(\text{OH})_2]^-$)

és az $[\text{MoO}_3(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})]$ (Z ligandum: $[(\text{MoO}_3\text{L}(\text{H}_2\text{O}))^-]$) között; továbbá a hidroximáto kötőmódú komplexek és a szabad MoO_4^{2-} képződésének ugyanaz a pH-effektusa, így ezeket a részecskéket a pH-metria szintén nem képes megkülönböztetni.

A primer és szekunder ligandumok Mo(VI)-megkötőképességének összehasonlítása alapján megállapítható, hogy a hidroximáto kelát kialakítására is képes primer ligandumok nagyobb pH-értékig képesek a fémion komplexben tartására, jobban visszaszorítják a Mo(VI) oligomerizációs folyamatait.

Spektrális eredményeink azt mutatják, hogy egyetlen vizsgált peptid-hidroxámsavval sem mutatható ki a peptidváz szerepe a Mo(VI)-megkötésben, a ligandumok kizárólag hidroxamát oxigénjeiken keresztül koordinálnak a fémionhoz. Ezt támasztja alá a meghatározott stabilitási állandók elemzése is, amely szerint a védőcsoportot nem tartalmazó és Z-védett peptidhidroxámsavak valamint a monohidroxámsavak is nagyon hasonló erősséggel kötik a fémiont.

Mindez azt is jelenti, hogy elvileg lehetséges olyan szelektív, potencionálisan Mo-enzim inhibitorok tervezése, melyek hidroxámsavcsoportja a fémionhoz való kötődés révén a gátlást, míg egyedi peptidláncuk a szubsztrátspecifikusság révén a szelektivitást biztosíthatja.

2.2.6. Oldalláncban erősen koordinálódó donoratomot tartalmazó di- és tripeptidek hidroxámsavszármazékainak fémkomplexei

Az oldalláncban erősen koordinálódni képes donorcsoportot tartalmazó di- és tripeptidek primer hidroxámsavszármazékai közül az **AlaHisNHOH**, **HisAlaNHOH** és **AlaAlaHisNHOH** ligandumok réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)ionokkal való kölcsönhatását vizsgáltuk pH-potenciometriás és spektrális módszerekkel.

Megállapítottuk, hogy az AlaHisNHOH a réz(II)ionnal a komplexképződés kezdetén (NH_2 , CO, N_{Im}) kötőmódú $[\text{CuHL}]$ részecskét hoz létre. A pH növelésével a hidroxamát kiszorul a fémion koordinációs szférájából az (NH_2 , N_{amid} , N_{Im}) kötőmódú $[\text{CuL}]$ -ben, majd további deprotonálódás után nagystabilitású, $[\text{CuH}_2\text{L}]_x$ összetételű komplex képződik (NH_2 , N_{amid} , N_{Im} , O_{hidr}) koordinációval.

A Ni(II) esetén az találtuk, hogy horgonyként a ligandum imidazol nitrogénje viselkedik. A pH emelésével előbb $[\text{NiL}]$ (pontosabban $[\text{NiH}_2\text{LH}]$) képződik a ligandum imidazol, amid és amino nitrogénjének részvételével, majd pH 8 felett, hasonlóan az AlaAlaNHOH rendszerbeli eredményekhez, síknégyszetes $[\text{NiH}_2\text{L}]$ lesz a domináns részecske a ligandum (NH_2 , N_{amid} , N_{hidr}) koordinációjával.

A Zn(II) rendszerbeli eredmények nem túl erős kölcsönhatára utalnak a ligandummal. A ^1H -NMR mérések kötési izomerek jelenlétét valószínűsítették, amelyekben a hidroxamátokon keresztüli koordináció mellett (NH_2 , CO) kötőmód is megvalósulhat.

Az AlaAlaHisNHOH ligandum egy további erős fémion megkötőhelyet is tartalmaz, így az imidazol N és hidroxamát N között kompetíció valósulhat meg. Eredményeink szerint a réz(II) megkötése a molekula hidroxamát végén történik, majd a pH emelésével kötési izomerek vannak jelen a rendszerben. pH 7,5 felett a nagystabilitású (NH_2 , N_{amid} , N_{amid} , N_{Im}) koordinációjú komplex létezését igazoltuk a spektrális eredmények alapján.

Ni(II)ionnal azt találtuk, hogy széles pH tartományban egy síknégyszetes, 4N-es komplex dominál, amelyben az amino, amid, amid nitrogének mellett a negyedik koordinációs helyet N_{Im} vagy N_{hidr} foglalja el.

Az ambidentát tulajdonású HisAlaNHOH, amely hisztaminszerű és hidroxamát koordinációra is képes, eredményeink szerint az előbbi kötőmóddal lép kapcsolatba a réz(II)ionnal, de már pH 4 felett $[\text{Cu}_2\text{L}_2]$ összetételű dimer jelenléte valószínűsíthető az (NH_2 , N_{Im}) kelát mellett a hidroxamátcsoport részvételével. A pH emelésével egy $[\text{Cu}_2\text{H}_2\text{L}_2]$ összetételű komplex képződik, amelyben két (NH_2 , N_{amid} , O_{hidr}) kötőmódú egység imidazol hidakkal van összekötve.

A Ni(II) esetén kizárólag oktaéderes komplexek képződését találtuk, amelyekben a ligandum valószínűleg hisztaminszerű koordinációja valósul meg.

Hivatkozások

1. A.-M. Albrecht-Gary and A. L. Crumbliss, in *Metal Ions in Biological Systems*, ed. H. Sigel and A. Sigel, Marcel Dekker, New York, **1998**, Vol. 35, p. 239
2. M. Arnold, D. A. Brown, O. Deeg, W. Errington, W. Haase, K. Herlihy, T.J. Kemp, H. Nimir and R. Werner, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 2920

A munka eredményeiből a pályázat nyilvántartási számának feltüntetésével ezidáig három közlemény jelent meg, egy van megjelenés alatt, további három kézirat összeállítása van folyamatban, és 11 előadás illetve poszter került bemutatásra nemzetközi és hazai konferenciákon. A pályázat keretében végzett kutatásokba diplomamunkájukat végző és doktorandusz hallgatók bekapcsolódtak, így a kutatás témájában két diplomamunka (Pótári Norbert, Nagy Ildikó) és egy PhD értekezés (Nagy Eszter Márta) is készült.